

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

PCT / SE 2004 / 001418

REC'D 26 OCT 2004

WIPO

PCT

Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) Sökande *Tikomed AB, Viken SE*
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer *0302599-6*
Patent application number

(86) Ingivningsdatum *2003-10-02*
Date of filing

Stockholm, 2004-10-08

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office


Görel Gustafsson

Avgift
Fee

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 668 02 86
08-668 02 86

AWAPATENT AB

Kontor/Handläggare

Malmö/Peter Rostovanyi/RO

Tikomed AB

Ansökningsnr

Vår referens

SE-21004668

1

BIOARTIFICIELLT IMPLANTAT OCH DESS ANVÄNDNING SAMT
FÖRFARANDE FÖR REDUCERING AV RISKEN FÖR BILDNING AV
BINDVÄV EFTER IMPLANTERING.

Uppfinningens område

Föreliggande uppfinning har som teknikområde bioartificiella implantat.

Teknikens ståndpunkt

- 5 Det är känt inom organtransplantationstekniken att kroppen motsätter sig transplantering av organ/vävnad genom bortstötningsfenomen, förorsakade av kroppens immunförsvar. För undvikande av immunosuppressiva medikament (sidoeffekter, försämring av immunförsvaret) har
- 10 bioartificiella implantat framtagits, som innefattar donatorvävnad/celler som skall implanteras och en semi-permeabel barriär eller "filter" som skall medge genomgång (diffusion) av näringsämnen och syre från mottagarens kropp till den implanterade (dvs transplanterade)
- 15 donatorvävnaden/cellerna, men ej genomgång av mottagarens immunförsvarsmekanismer (celler), samtidigt som den skall medge genomgång av önskade substanser/ämnen som produceras av donatorvävnaden/cellerna till mottagarens kropp. Exempel i patentlitteraturen som rör sådana bioartifi-
- 20 ciella implantat innefattar US-A-6,632,244 och WO 02/02745, som diskuterar särskilt implantering av isolerade langerhanska öar (bioartificiell pankreas) för produktion av insulin i mottagarkroppen. US 6,632,244 relaterar också risken för fibros (tillväxt av bindväv) i
- 25 mottagarens kropp, som gör att barriärens porer täcks av bindväv, varigenom implantatet "svälter ihjäl" (hypoxia), eftersom det inte får syre och näringsämnen från mottagarens kropp. Detta fenomen tillskrivs barriärmaterial som ej är biokompatibla. Enligt nyssnämnda patent undviks
- 30 denna olägenhet med ett biokompatibelt implantat i form av ett tunt ark av tre komponenter (a) kärna, som utgöres

av levande vävnad, trofiska faktorer och nurse celler, ett alginatpolymer tvärbundet med t ex kalcium, och fibernät för styrka, (b) ett överdrag av alginatpolymer tvärbunden kalcium för kontroll av permeabilitet, och (c) 5 ett överdrag, som likaså består av tvärbunden alginatpolymer. Tjockleken av implantatet rekommenderas ej överstiga 400 µm.

Vi har funnit att dylika och andra hittills kända bioartificiella implantat inte är effektiva mot uppkomst 10 och tillväxt av bindväv invid implantates mot kroppsvävnaden vända yta.

Uppfinningens ändamål

Uppfinningens ändamål är att åstadkomma ett sådant bioartificiellt implantat som fungerar över lång tid, dvs 15 medger de ovan beskrivna transporterna genom implantatet väsentligen utan hindret av bindväv, dvs under lång tid, dvs väsentligt längre tid än vid de kända semipermeabla barriärerna.

Sammanfattning av uppfinningen

20 Till grund för uppfinningen ligger vår överraskande upptäckt att om en konventionell semipermeabel barriär, "filter", med förmåga att låta näring, syre och vävnads/cellsubstanser men ej immunförsvarsmekanismer att diffundera genom, förses med en permeabel beläggning av 25 bioaktivt material, särskilt titan (titanoxid), så elimineras fibrosproblemet väsentligt.

Utförda försök ger oss anledning att tro att denna fibrosmotverkande effekt har sin anledning i att blodkärl i mottagaren, i vilken barriären med den bioaktiva be- 30 läggningen är implanterad, "attraheras" till beläggningens yta och tillväxer utmed denna. Härigenom blockeras för bindvävstillväxt, fibros, intill denna yta, och sådan bindvävstillväxt hinna inte komma igång innan blodkärlen tillväxer intill ytan av den bioaktiva be- 35 läggningen. Blodkärl och blodkärlstillväxt intill ytan av den bioaktiva beläggningen gör i sin tur, att näring och

syre från blodkärlen kan transporteras (diffundera) genom implantatet ohindrade av bindväv.

"Attrahering" skall inte tolkas här som ett strikt vetenskapligt uttryck, eftersom mekanismen bakom effekten
5 ännu ej utrönt. Snarare avses med uttrycket att slå fast det faktum att enligt våra rön blodkärl ej växer (växer dåligt) till och invid ytan av en konventionell barriär - kallad biokompatibel eller ej- medan blodkärl gör så invid en sådan beläggning på en konventionell barriär som
10 består av bioaktivt material.

Skillnad vad gäller bindvävstillväxt vid ett implantat av en semipermeabel barriär utan bioaktiv beläggning och -enligt uppfinningen- med bioaktiv beläggning illustreras i fig 1 och 2.

15 Fig 1 är ett ljusmikroskopfotografi illustrerande ett konventionellt implantat, innefattande langenhanska öar 1 inbäddade i en alginatbarriär 2, vilket implantat befinner sig i transplanterat tillstånd. Skiktet med hänvisningssiffran 3 har identifierats som bindväv. Fotografiet visar att bindväven 3 ligger intill implantatet,
20 mellan implantatet och mottagarvävnaden/blodkärl 4.

Fig 2 visar ett implantat, som utgöres av en konventionell semipermeabel barriär 2', som på sin ena sida är -enligt uppfinningen- belagd med en titanbeläggning T.
25 Detaljen med hänvisningssiffran 4' har identifierats som blodkärl. Detta ligger tätt intill titanbeläggningen T och tränger rentutav något in i beläggningen. Inget bindväv ligger mellan blodkärllet och barriären. Knappast några blodkärl finns på barriärens andra sida, som saknar titanbeläggning.
30

Utföringsformer av uppfinningen

Den semipermeabla barriären

Implantatets semipermeabla barriär, som är av ett polymert material, med ovan nämnda egenskaper rörande de
35 ovan nämnda transporterna kan vara av redan känt slag, t ex i enlighet med nämnda US 6,372,244, eller annat material av vävnadskompatibelt slag, t ex GoreTex®. Semiper-

meabla barriärer av annat material, såsom kolhydrater, cellulosa, plast (t ex polykarbonat), hydrogeler finns redan på marknaden, bl a marknadsförda av Millipore Inc, Baxter Inc och Amicon. De marknadsförs eller på begäran
5 framställs med olika porstorlek, i beroende av vad som skall blockeras för/genomsläppas. Så t ex finns på marknaden semipermeabla barriärer som blockerar för genomgång av celler (immunförsvaret) men genomsläpper molekyler (näring och syre samt substanser från mottgarkroppen i
10 vilken berriären är implanterad) och substanser från donatorns organ/organdel/vävnad som är innesluten i barriären till mottagarens kropp, t ex insulin producerad av langenhanska öar implanterade i mottagerns kropp). Barriären kan ha arkform, i vilken vävnad eller celler
15 som skall implanteras är inbäddad, eller behållarform (påse, hylsa), i vilken celler/vävnad som skall implanteras är innesluten. I detta fall anordnas bioaktiva beläggnings i varje fall på utsidan av behållaren.

Den bioaktiva beläggnings och dess avsättning.

20 Implantatets bioaktiva beläggning skall vara permeabel, dvs ha porer/öppningar som genomsläpper (diffusion) näring, syre och av vävnads/cellsubstanser, dvs beläggnings skall inte interferera med den semipermeabla barriärens funktion och uppgift. Porstorleken behöver
25 dock inte förhindra genomgång av immunförsvaret: detta tar den semipermeabla barriären hand om. Beläggnings permeabilitet skall alltså vara minst lika stor som barriärens. Beläggnings kan bestå av ett pulver/stoft, avsatt på barriären genom något redan känt atomiserings-
30 förfarande, såsom förångning, sputtering, eller vara i form av ett nät eller en perforerad (t ex medelst laser) folie, som fastsätts på lämpligt sätt, t ex limning på barriären med ett biologiskt lim eller lasersvetsas därpå. Fastsyning av folien är också en gångbar metod.
35 "Strössling" av korn på barriären är ytterligare en möjlighet. Vid val av metod för avsättande av beläggnings på barriären skall naturligtvis hänsyn tagas till

barriärmaterialets beskaffenhet, särskilt temperatur-tålighet.

Beläggningen skall vara väsentligen sammanhängande, med vilket menas att bindvävstillväxt skall förhindras på den underliggande semipermeabla barriären. Medan detta 5 krav knappast skapar problem om beläggningen består av en folie, måste kravet hållas framför ögonen om beläggningen avsätts på den semipermeabla barriären med en metod där beläggningen sammansätts av partiklar, avsatta t ex genom 10 sputtering, förångning, kemisk utfällning. Dvs man skall se till beläggningen av den semipermeabla barriären med bioaktivt material är jämn och utan större mistor, som skulle kunna ge upphov till bindvävstillväxt. Å andra sidan måste man också se till att kravet på avsaknad av 15 mistor i beläggningen ej leder till överdrift vid avsättningen så att beläggningen blir alltför tjock och därigenom täpper igen porerna i den semipermeabla barriären.

Det har visat sig att för avsedd funktion (transport enligt ovan och förhindrande av fibros) bör beläggningens 20 tjocklek ej understiga 5 nm och ej överstiga 50 nm, oavsett barriärens porstorlek.

I anslutning till det ovan sagda skall det noteras, att enligt uppfinningen uteslutes inte att partiklar av det bioaktiva materialet penetrerar vid deras avsättning 25 in i barriärens porer/öppningar minskande dessa, så länge porer/öppningar kvarblir för nämnda transport eller genomgångar.

Alternativ semipermeabel barriär

Alternativt till ovanstående kan den semipermeabla 30 barriären i dess helhet bildas av en semipermeabel folie eller kropp, t ex pulverkropp, av bioaktivt material, som om så erfordras kan stadgas upp med t ex ett nätverk.

Bioaktivt material

Med bioaktivt material menas biokompatibelt material 35 som utöver biokompatibilitet har förmågan att -såsom nämnts ovan- "attrahera" vävnad, och förankra denna på

sig självt. Sådana material är titan, zirkonium, tantal.
Enligt uppfinningen föredrages titan.

EXEMPEL 1, fig 3

- 5 En titanbeläggning avsattes på ena sidan av en semipermeabel barriär av cellulosa, bestående av Diaflo YM5 LOT AN 01383A från Amicon. Avsättningen skedde med förångningsteknik i förångare från Edwards Inc. Beläggningen avsattes med en tjocklek av 30 nm. Resultatet visas i fig 3, där det framgår att cellulosabarriärens
- 10 porer icke är tilltäppta med titanpartiklarna, dvs barriärens ytstruktur har icke väsentligt ändrats av beläggningen. Fig 2 visar denna barriär med beläggning som implantat i en mus, en månad efter implanteringen.

EXEMPEL 2

- 15 Exemplet upprepades med ett filter från Millipore Inc, type SS 3,0 µm. Samma resultat som i EXEMPEL 1 erhöles.

Ytterligare aspekter på uppfinningen

- 20 Uppfinningens grundtankar är tillämpliga inte blott på semipermeabla barriärer som innesluter doatorkroppsvävnad/celler som skall transplanteras i en mottagare och skall där överleva genom närings/syretillförsel från mottagrens kropp. Uppfinningstanken är också tillämplig på instrument, mätkroppar etc som skall införas i den
- 25 levande kroppen för att medge transport av substanser generellt genom en semipermeabel barriär från motsatta sidor av barriärväggen. Exempel på sådan tillämpning är en blodsockeravkännande sensor med semipermeabel barriär kring känselkroppen som är kopplad till en insulinpump
- 30 för avgivande av insulin i beroende av den avkända blodsockerhalten. Uppfinningsproblemet, dvs förhindrande av bindvävstillväxt invid barriären, löses också sådana fall med ett permeabelt titanskikt enligt ovan.

- 35 Vidare kan titanskiktet/flera titantskikt (folie eller pulver) i implantatet föreligga i en sandwichkonstruktion med barriären(barriärerna), om så önskas för selektiv transport av substanser genom implantatet.

PATENTKRAV

1. Bioartificiellt implantat, innefattande en
5 semipermeabel barriär konstruerad för att
- från sin ena sida medge genomgång av kroppscells-
näring och syre från en mottagarkropp till barriärens
andra, motsatta sida, där kroppsorgan/celler från en
donator befinner sig, och
10 - från sin nämnda andra, motsatta sida medge
genomgång av i förväg valda substanser som donatorns
kroppsorgan/celler producerar,
k ä n n e t e c k n a t därav, att den semipermeabla
barriären
15 (a) består av en folie eller kropp, eller
(b) har som ytterbeläggning på sin nämnda ena sida
ett bioreaktivt material, såsom titan,
varvid i fallet (b) ytterbeläggningen är permeabel för
medgivande av nämnda genomgångar.
20 2. Implantat enligt kravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att ytterbeläggningens material är en
metall, som är anbragt med ett atomiseringsförfarande,
såsom genom sputtering eller förångning.
3. Implantat enligt något av kraven 1-2, k ä n n e -
25 t e c k n a t därav, att det är i form av en behållare
för upptagande av nämnda donatorkroppsorgan/celler.
4. Implantat enligt något av kraven 1-3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att barriären har -i fallet (b)-
också en innerbeläggning av bioreaktivt material på sin
30 andra, motsatta sida.
5. Implantat enligt något av kraven 1-4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att beläggningen/beläggningarna är
minst 5 nm tjockt(a).
6. Användning av implantatet enligt något av kraven
35 1-3 som bioartificiellt pankreas.

7. Förfarande för minskning av risken för bindvävs-
bildning/tillväxt vid implantat som omfattar en semi-
permeabel barriär, k ä n n e t e c k n a t därav, att
barriären förses på åtminstone sin ena sida med en
5 permeabel beläggning av bioaktivt material.

8. Förfarande enligt kravet 7, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att beläggningen åstadkommes medelst
atomiseringsteknik (sputtering, förångning).

SAMMANDRAG

Ett bioartificiellt implantat innefattar en semi-
 5 permeabel barriär konstruerad för att
 - från sin ena sida medge genomgång av kropps-
 cellsnäring och syre från en mottagarkropp till barriä-
 rens andra, motsatta sida, där kroppsorgan/celler från en
 donator befinner sig, och
 10 - från sin nämnda andra, motsatta sida medge genom-
 gång av i förväg valda substanser som donatorns kropps-
 organ/celler producerar. Den semipermeabla barriären
 (a) består av en folie eller kropp eller
 (b) har som ytterbeläggning på sin nämnda ena sida
 15 ett bioreaktivt material, såsom titan, varvid i fallet
 (b) ytterbeläggningen är permeabel för medgivande av
 nämnda genomgångar.
 I ett förfarande för minskning av risken för bind-
 vävsbildning/tillväxt vid implantat som omfattar en semi-
 20 permeabel barriär förses barriären på åtminstone sin ena
 sida med en permeabel beläggning av bioaktivt material.

25

30

35 Publiceringsbild: fig 3.

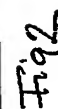
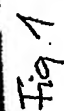
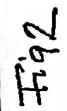
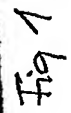




Fig 3



PRV 05-1000 M

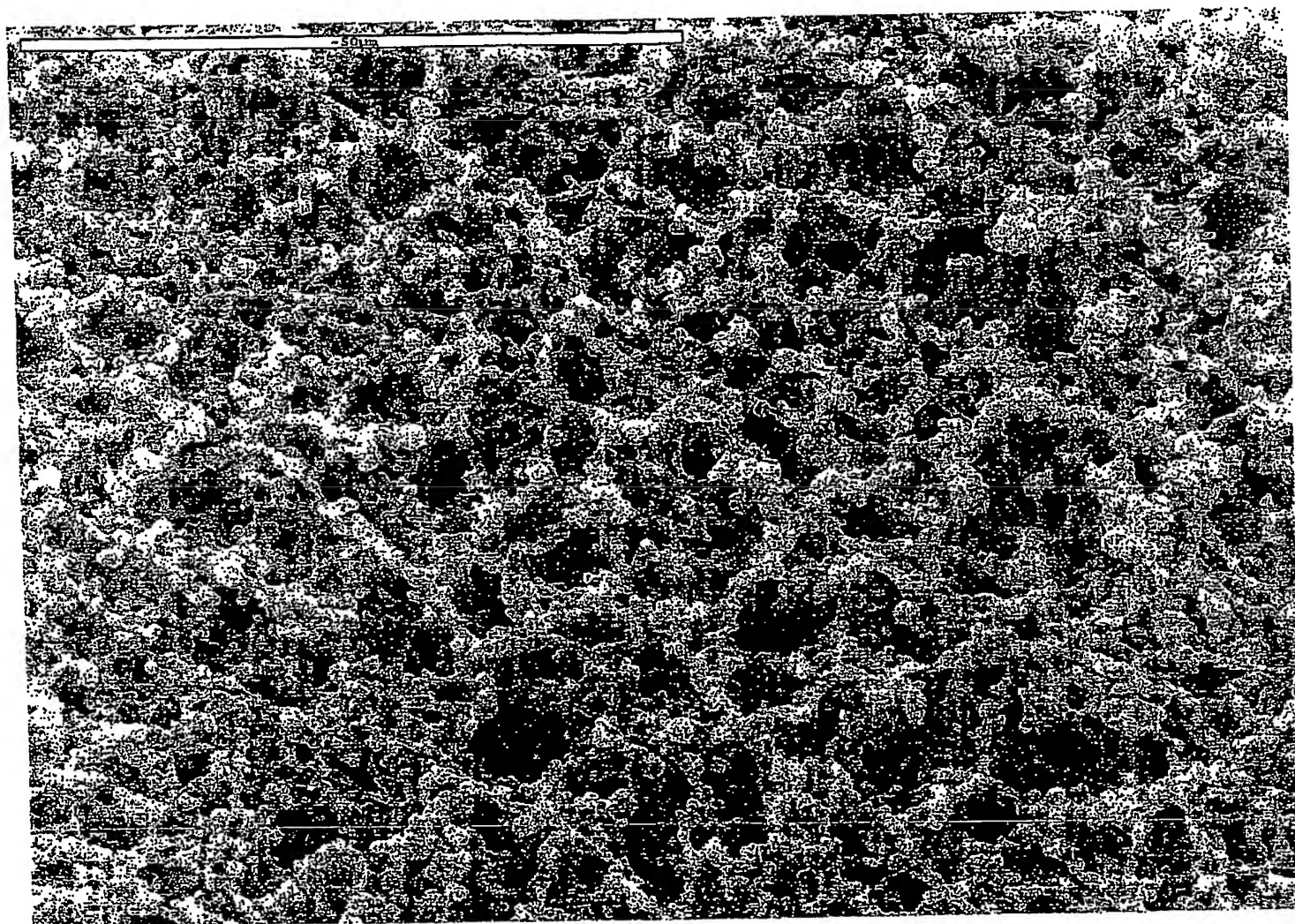


Fig 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.